

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/086193 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/145**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP03/04024**

(22) Internationales Anmeldedatum: **17. April 2003 (17.04.2003)**

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 17 543.8 17. April 2002 (17.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **CARL ZEISS MEDITEC AG [DE/DE]; Göschwitzer Strasse 51-52, 07745 Jena (DE).**

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHWEITZER, Dietrich [DE/DE]; Rodaer Strasse 69, 07806 Neustadt/Orla (DE). HAMMER, Martin [DE/DE]; Am Kochersgraben 12, 07749 Jena (DE). THAMM, Elke [DE/DE]; Unterm Sande 2 a, 07751 Jena/Maua (DE).**

(74) Anwalt: **BECK, Bernard; Carl Zeiss Jena GmbH, Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): **JP, US.**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE SPECTROSCOPIC DETERMINATION OF THE OXYGEN SATURATION OF BLOOD IN THE PRESENCE OF OPTICAL DISTURBANCE VARIABLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SPEKTROMETRISCHEN BESTIMMUNG DER SAUERSTOFFSÄTTIGUNG VON BLUT IN GEGENWART OPTISCHER STÖRGRÖSSEN

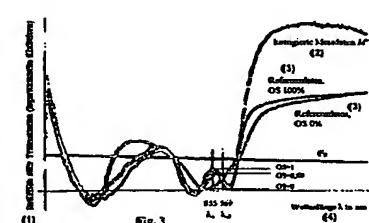
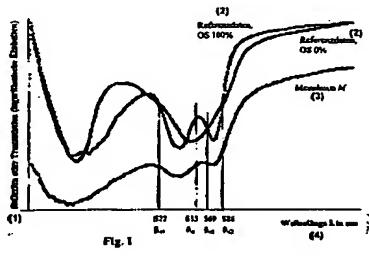


FIG. 1
(1) REFLECTION OR TRANSMISSION (LOGARITHMIC UNITS)
(2) REFERENCE DATA
(3) MEASURED DATA M
(4) WAVELENGTH λ IN NM

FIG. 3
(1) REFLECTION OR TRANSMISSION (LOGARITHMIC UNITS)
(2) CORRECTED MEASURED DATA M''
(3) REFERENCE DATA
(4) WAVELENGTH λ IN NM

(57) Abstract: The invention relates to a method for the spectroscopic determination of the oxygen saturation of blood in the presence of optical disturbance variables, according to which transmission and reflection measurements are carried out at at least two wavelengths that are isosbestic for hemoglobin and oxyhemoglobin and at at least one further wavelength at which the extinction of hemoglobin and oxyhemoglobin is different. In the spectrum of measurement (M) and in reference spectra of hemoglobin and oxyhemoglobin corresponding auxiliary functions are defined on which at least two of the measured values or two of the reference values for the isosbestic wavelengths lie. A corrected spectrum of measurement (M'') is generated by way of the two auxiliary functions. A comparison of the modified data of this corrected spectrum of measurement (M'') with the data of the reference spectra at the one further wavelength is used to determine oxygen saturation.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur spektrometrischen Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut in Gegenwart optischer Störgrößen wird beschrieben, in welchem Transmissions-bzw. Reflexionsmessungen bei mindestens zwei für Hämoglobin und Oxyhämoglobin insosbestischen Wellenlängen und mindestens einer weiteren Wellenlänge, bei welcher sich die Extinktion von Hämoglobin und Oxyhämoglobin unterscheiden, durchgeführt werden. Im Mess-Spektrum (M) und in Referenz-Spektren von Hämoglobin und Oxyhämoglobin werden korrespondierende Hilfsfunktionen definiert auf welchen zu mindest zwei der Messwerte, bzw. Zwei der Referenzwerte, für die isosbestischen Wellenlängen liegen. Mittels beider Hilfsfunktionen wird ein korrigiertes Mess-Spektrum (M'') erzeugt. Aus dem Vergleich der veränderten Daten dieses korrigierten Mess-Spektrums (M'') mit den Daten der Referenz-Spektren bei der weiteren Wellenlänge wird die Sauerstoffsättigung bestimmt.

WO 03/086193 A1

BEST AVAILABLE COPY



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung der Erfindung**Verfahren zur spektrometrischen Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut in Gegenwart optischer Störgrößen**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur spektrometrischen Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut in Gegenwart optischer Störgrößen, wie sie beispielsweise ebenfalls pigmentiertes sowie Licht streuendes Umgebungsgewebe und/oder auch die Blutgefäßwandung selbst bilden. Dieses Problem, Sauerstoffsättigung von Blut möglichst ohne den Einfluss dieser die Messgenauigkeit beeinflussenden Faktoren zu bestimmen tritt insbesondere bei nichtinvasiven in vivo- oder in vitro-Untersuchungen von Blutgefäßen auf, die vor, hinter bzw. in dem besagten pigmentierten und streuenden Gewebe liegen, beispielsweise bei der Untersuchung von Blutgefäßen des Augenhintergrundes oder anderer Gewebebereiche des Körpers, wie der Haut und endoskopisch zugänglicher Organe.

Es ist allgemein bekannt, dass sich das Absorptionsspektrum des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin mit der Sauerstoffsättigung ändert (beispielsweise van Assendelft O.W., Spectrophotometry of haemoglobin derivatives, Assen: Royal Vangorcum, 1970). Damit ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung einer Hämoglobinprobe durch den Vergleich des Spektrums der Probe mit den Spektren von vollständig oxygeniertem und vollständig reduziertem Hämoglobin möglich.

Neuere Arbeiten zur Oximetrie am Augenhintergrund nach dem Lambert - Beerschen Gesetz, d. h. unter Berücksichtigung lediglich der Absorption, sind u. a. von Smith et al (Smith M.H., Denninghoff K.R., Lompado A., Hillman L.W., Effect of multiple light paths in retinal vessel oximetry, *Appl. Opt.* 39, 2000, 1183-1193) veröffentlicht worden. Zahlreiche patentrechtlich geschützte Anordnungen und Verfahren beruhen auf diesem Prinzip (beispielsweise US 4,485,820; US 5,119,814; US 5,308,919; US 4,253,744; US 4,305,398; US 5,776,060; US 5,935,076 DE 199 20 157 A1; US 5,318,022).

Bei der in vivo-Messung liegt das Hämoglobin jedoch nicht isoliert vor, sondern es ist eingeschlossen in den Erythrozyten. Die Streuung des Lichtes an den Erythrozyten beeinflusst das Extinktionsspektrum des Blutes erheblich. Nach Ergebnissen der Multiple

Scattering Theorie von Twersky (Twersky V., Absorption and multiple scattering by biological suspensions, *J. Opt. Soc. Amer.* 60, 1970, 1084-1093) lassen sich aber die Einflüsse von Streuung und Absorption separieren. Auf dieser Grundlage haben Pittman und Duling ein Verfahren beschrieben, das die Sauerstoffsättigung in Vollblut aus in 5 Transmission ausgeführten Messungen bei der Wellenlänge 555 nm sowie an den isosbestischen Punkten bei 522 nm und 546 nm bestimmt (Pittman RN, Duling BR. A new method for the measurement of percent oxyhemoglobin. *J. Appl. Physiol.* 38, 1975, 315-320). Dieses Verfahren ist von Delori zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen verwandt worden (Delori F.C., Noninvasive technique for oximetry of blood in 10 retinal vessels. *Appl. Opt.* 27, 1988, 113-1125).

Untersuchungen von Hammer et al (Hammer M., Leistritz S., Leistritz L., Schweitzer D., Light paths in retinal vessel oxymetry, *IEEE Trans Biomed Eng* 48 (5), 2001, 592-8) zeigen jedoch, dass die auf retinalen Gefäßen gemessenen Reflexionsspektren nicht nur 15 von der Absorption des Hämoglobins und der Streuung im Blut und dem die Gefäße umgebenden Gewebe beeinflusst werden, sondern auch von dem im retinalen Pigmentepithel und in der Aderhaut lokalisierten Melanin. Gleches gilt auch für Gefäße in der Haut oder anderen pigmentierten Organen.

20 Die Korrektur der Verfälschung der Hämoglobinspektren durch andere Chromophore und deren Korrektur für die spektroskopische Oximetrie ist in der bisherigen Literatur durch Normierung der auf einem Gefäß gemessenen Spektren auf Messungen neben dem Gefäß versucht worden (z. B. DE 199 20 157 A1; US 5,935,076; Delori F.C., Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels. *Appl. Opt.* 27, 1988, 113-1125; 25 Schweitzer D., Hammer M., Kraft J., Thamm E., Königsdörffer E., Strobel J., In Vivo Measurement of the Oxygen Saturation at the Normal Human Eye, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, 1999, 1454-1465). Dieser Ansatz lässt jedoch die überaus komplizierten Verhältnisse (Hammer M., Leistritz S., Leistritz L., Schweitzer D., Light paths in retinal vessel oxymetry, *IEEE Trans Biomed Eng* 48(5), 2001, 592-8) der Strahlungsausbreitung 30 im Blutgefäß und dem dieses umgebenden Gewebe außer Acht.

Die exakte Lichtausbreitung im biologischen Gewebe lässt sich noch immer nicht vollständig physikalisch beschreiben. Selbst Anstrengungen, diese Vorgänge zur Störgrößeneliminierung möglichst umfassend und realitätsnah nachzuempfinden (DE 199 20 157 A1) sowie die Optik des die Blutgefäße umgebenden lebenden oder toten

biologischen Gewebes zu modellieren (DE 44 33 827 A1), haben nicht zu genaueren Messergebnissen als die vorgenannten Verfahren geführt, welche ohnehin schon relativ zeitaufwendig und rechenintensiv sind. Mit diesem Aufwand sind die Verfahren speziell für Routine- und Vorsorgeuntersuchungen lediglich bedingt geeignet. Insbesondere die für die klinische Praxis interessante Bestimmung der Sauerstoffsättigung an jedem Punkt einer zweidimensionalen, bildhaften Aufnahme erfordert ein Verfahren, das einerseits schnell ist, aber andererseits optische und spektrometrische Störungen durch die Gefäßumgebung kompensiert.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zu Grunde, die Sauerstoffsättigung in einem möglichst einfachen und schnellen Verfahren dennoch mit hoher Genauigkeit zu bestimmen.

Zur Lösung dieser Aufgabenstellung werden durch Transmissions- bzw. Reflexionsmessung in einem Mess-Spektrum spektrale Messwerte bei für Hämoglobin und Oxyhämoglobin isosbestischen Wellenlängen und mindestens ein anderer Messwert bei einer Wellenlänge, bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxyhämoglobin unterscheiden, erzeugt sowie mit bekannten Referenzwerten der Referenz-Spektren von Hämoglobin und Oxyhämoglobin verglichen, indem

- 20 a) im Mess-Spektrum zumindest zwei besagte spektrale Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) bei für Hämoglobin und Oxyhämoglobin isosbestischen Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) und zumindest der andere Messwert (M_a) bei einer Wellenlänge (λ_a), bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxyhämoglobin in den Referenz-Spektren möglichst weitgehend unterscheiden, erfasst werden, wobei zumindest aus zwei der Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) für isosbestische Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) eine Hilfsfunktion (F_H) generiert wird,
- 25 b) in den Referenz-Spektren aus den mit den für dieselben isosbestischen Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) des Hämoglobins und Oxyhämoglobins der im Mess-Spektrum ermittelten zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) korrespondierenden Referenzwerten (R_{i1}, R_{i2}) eine Referenzfunktion (F_R) gleichen Typs generiert wird,
- 30 c) aus der Hilfsfunktion (F_H) des Mess-Spektrums, auf welcher die besagten zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) für isosbestische Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) liegen und aus der

Referenzfunktion (F_R) der Referenz-Spekturen, auf welcher die zu den zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) korrespondierenden zumindest zwei Referenzwerte (R_{i1}, R_{i2}) liegen eine Korrekturfunktion (F_K) gebildet wird, mit welcher in einem korrigierten Mess-Spektrum eine korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) erzeugt wird, die mit der Referenzfunktion (F_R) in den Referenz-Spekturen identisch ist und

5 5) die Sauerstoffsättigung des Blutes aus dem auf die korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) des korrigierten Mess-Spektrums umgerechneten anderen Messwert (M_a'') in Relation zu den Referenzwerten für Hämoglobin und Oxyhämoglobin bei dieser Wellenlänge (λ_a) ermittelt wird.

10 10) Vorteilhaft ist es, wenn die spektralen Messwerte und Referenzdaten logarithmisch erfasst werden und die Hilfs- sowie Referenzfunktion jeweils durch eine Gerade gebildet werden, auf welcher zwei der Mess- bzw. Referenzwerte für isosbestische Wellenlängen liegen. Die aus linearer Hilfs- sowie Referenzfunktion gebildete Korrekturfunktion lässt eine 15 ebenfalls lineare korrigierte Hilfsfunktion des korrigierten Mess-Spektrums entstehen. Die übrigen spektralen Messwerte, d. h. der spektrale Messwert für die dritte isosbestische Wellenlänge und der andere Messwert, bei einer Wellenlänge, bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxyhämoglobin in den Referenz-Spekturen möglichst weitgehend unterscheiden, werden mit einem konstanten Multiplikator beaufschlagt, 20 welcher so bestimmt wird, dass der durch diese Streckung korrigierte dritte isosbestische Messwert des korrigierten Mess-Spektrums mit dem korrespondierenden Referenzwert der Referenz-Spekturen übereinstimmt. In diesem speziellen Fall kann die Differenz der Referenzwerte für Hämoglobin und Oxyhämoglobin linear zwischen 0 und 1 skaliert 25 werden. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wird aus dem auf die korrigierte Hilfsfunktion des korrigierten Mess-Spektrums umgerechneten anderen Messwert in Relation zu dieser Skala ermittelt.

Für eine übersichtliche zweidimensionale Darstellung der Sauerstoffsättigung des Blutes werden vier monochromatische Einzelbilder bei den besagten Wellenlängen erzeugt und die Sauerstoffsättigung für jeden Bildpunkt ermittelt.

30 30) Überraschend hat sich gezeigt, dass sich mit dem vorgeschlagenen Verfahren im Vergleich zu den eingangs genannten Untersuchungsmethoden die Sauerstoffsättigung des Blutes mit gleicher Genauigkeit, jedoch mit wesentlich geringerem Aufwand (minimal vier

Messwerte erforderlich) für Messung, Berechnung und Auswertung, bestimmen lässt. Das Verfahren ermöglicht eine zweidimensionale ortsabhängige Darstellung der Messergebnisse zur übersichtlichen und schnellen Auswerbarkeit. Es benötigt nur wenige Messwerte und verwendet lediglich lineare Transformationen. Mit diesen Vorzügen des geringen 5 Aufwandes und der zeiteffektiven Messauswertung ist die vorgeschlagene Methode auch zum Screening sowie für Routine- bzw. Vorsorgeuntersuchungen geeignet.

Die Erfindung soll nachstehend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert werden.

10 Es zeigen:

Fig. 1: Diagramm mit spektralen Mess- und Referenzwerten in logarithmischer Darstellung im Wellenlängenbereich zwischen 400 nm und 700 nm, einschließlich dreier isosbestischer Wellenlängen $\lambda_{i1} = 522$ nm, $\lambda_{i2} = 586$ nm, $\lambda_{i3} = 569$ nm sowie der anderen Wellenlänge $\lambda_a = 555$ nm

15 Fig. 2: Diagramm mit spektralen Referenzwerten gemäß Fig. 1 mit eingezeichneter linearer Referenz-Funktion F_R sowie mit korrigierten Messwerten M'

Fig. 3: Diagramm mit spektralen Referenzwerten gemäß Fig. 1 mit eingezeichneter linearer Referenz-Funktion F_R , mit korrigierten Messwerten M'' sowie mit Skalierung zur Ablesung der Sauerstoffsättigung

20

Die Reflexion oder die Transmission von Gewebe an einem Ort oder mit örtlicher Auflösung in einem Bild wird bei drei isosbestischen Wellenlängen λ_{i1} , λ_{i2} und λ_{i3} ($\lambda_{i1} = 522$ nm, $\lambda_{i2} = 586$ nm, $\lambda_{i3} = 569$ nm) als Messdaten M_{i1} , M_{i2} und M_{i3} sowie bei einer anderen Wellenlänge λ_a (555 nm), bei der sich die Absorptionskoeffizienten von 25 oxigeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheiden, als Messwert M_a gemessen und mit der Reflexion oder Transmission von Hämoglobin oder Vollblut mit Sauerstoffsättigungen von jeweils 0% und 100% bei diesen Wellenlängen (Referenzdaten R_1 , R_2 , R_3 , $R_a^{0\%}$ und $R_a^{100\%}$) nach dem folgendem Verfahren verglichen:

30 1. Alle Meß- und Referenzdaten werden logarithmiert. Fig. 1 zeigt die Mess- und die Referenzdaten in logarithmischer Darstellung, in diesem Beispiel die Reflexion einer retinalen Vene (Messdaten) sowie die Transmission einer 0,1 mm dicken Schicht Vollblut (Referenzdaten). Der Anschaulichkeit halber sind die vollständigen Spektren

zwischen 400 nm und 700 nm dargestellt. Die in diesem Beispiel verwendeten Wellenlängen $\lambda_{i1}=522$ nm, $\lambda_{i2}=586$ nm, $\lambda_{i3}=569$ nm und $\lambda_a=555$ nm sind eingezzeichnet.

2. Eine lineare Hilfsfunktion F_H der Wellenlänge wird im Mess-Spektrum so berechnet, dass ihre Werte bei den isosbestischen Wellenlängen λ_{i1} und λ_{i2} mit den Messdaten M_{i1} und M_{i2} bei diesen Wellenlängen übereinstimmen.
3. Eine lineare Referenzfunktion F_R der Wellenlänge wird in den Referenzspektren so berechnet, dass ihre Werte bei den isosbestischen Wellenlängen λ_{i1} und λ_{i2} mit den Referenzdaten R_{i1} und R_{i2} bei diesen Wellenlängen übereinstimmen.
4. Die Messdaten werden bei jeder Wellenlänge um die Differenz der linearen Funktionen F_H und F_R additiv so korrigiert, dass sie bei den isosbestischen Wellenlängen λ_{i1} und λ_{i2} mit den Referenzdaten übereinstimmen: $M'_{\lambda} = M_{\lambda} + F_R - F_H$.

Fig. 2 zeigt wiederum die Referenzdaten, die lineare Referenzfunktion F_R der Wellenlänge sowie die korrigierten Messdaten M' . Diese Korrektur kompensiert zusätzlich zur Absorption des Hämoglobins bestehende Extinktionen, deren Spektren im Wellenlängenbereich 522 nm bis 586 nm als linear im logarithmischen Maßstab angenommen bzw. approximiert werden können. Im hier betrachteten Ausführungsbeispiel sind dies die Absorptionen des Melanin und der vorderen Augenmedien sowie die Streuung im Blut und im umgebenden Gewebe.

5. Die korrigierten Messdaten M' werden so um die lineare Referenzfunktion F_R gestreckt oder gestaucht, dass sie bei der isosbestischen Wellenlänge λ_{i3} mit dem Referenzwert R_{i3} übereinstimmen:

$$M''_{\lambda} = F_R(\lambda) + \frac{(M'_{\lambda} - F_R(\lambda))(R_{i3} - F_R(\lambda_3))}{M'_{i3} - F_R(\lambda_3)}$$

Fig. 3 zeigt die in M'' resultierende Spreizung (ggf. auch Stauchung) der korrigierten Messdaten M' um die lineare Referenzfunktion F_R , die so vorgenommen wird, dass korrigierte Messdaten und Referenzdaten bei der isosbestischen Wellenlänge λ_{i3} (569 nm) übereinstimmen. Diese Korrektur kompensiert unterschiedliche Absolutwerte der Mess- und Referenzdaten, die durch unterschiedliche Beleuchtungs- und Meßbedingungen entstehen.

6. Die Lage von M''_a auf einer linear zwischen $R_a^{0\%}$ und $R_a^{100\%}$ aufgespannten Skala gibt die Sauerstoffsättigung OS an:

$$OS = \frac{M''_a - R_a^{0\%}}{R_a^{100\%} - R_a^{0\%}}$$

Die skalierte Ablesung der Sauerstoffsättigung (OS) zwischen den Werten 0 und 1 ist ebenfalls in Fig. 3 dargestellt. Die abgelesene Sauerstoffsättigung OS beträgt im Ausführungsbeispiel 0,69.

Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen

M - Messdaten
5 M' - durch Addition der korrigierten Hilfsfunktion korrigierte Messdaten
M" - durch Beaufschlagung mit einem Faktor korrigierte Messdaten M
F_R - Referenzfunktion
OS - Sauerstoffsättigung
λ - Wellenlänge

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut in Gegenwart optischer Störgrößen, insbesondere durch ein das Blutgefäß umgebendes biologisches Gewebe 5 und/oder des Blutes bzw. des Blutgefäßes selbst, bei dem durch Transmissions- bzw. Reflexionsmessung in einem Mess-Spektrum spektrale Messwerte (M_i) bei für Hämoglobin (Hb) und Oxyhämoglobin (HbO_2) isosbestischen Wellenlängen und mindestens ein anderer Messwert (M_a) bei einer Wellenlänge, bei welcher sich die Referenzwerte von 10 Hämoglobin und Oxyhämoglobin unterscheiden, erzeugt sowie mit bekannten Referenzwerten der Referenz-Spektren von Hämoglobin und Oxyhämoglobin verglichen werden, dadurch gekennzeichnet,
 - a) dass in dem Mess-Spektrum zumindest zwei besagte spektrale Messwerte (M_{i1}, M_{i2}), bei für Hämoglobin und Oxyhämoglobin isosbestischen Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) und zumindest der andere Messwert (M_a) bei einer Wellenlänge (λ_a), bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxyhämoglobin in den Referenz-Spektren möglichst weitgehend unterscheiden, erfasst werden, wobei zumindest aus zwei der Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) für isosbestische Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) eine Hilfsfunktion (F_H) generiert wird,
 - b) dass in den Referenz-Spektren aus den mit den für dieselben isosbestischen Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) des Hämoglobins und Oxyhämoglobins der im Mess-Spektrum ermittelten zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) korrespondierenden Referenzwerten (R_{i1}, R_{i2}) eine Referenzfunktion (F_R) gleichen Typs generiert wird,
 - c) dass aus der Hilfsfunktion (F_H) des Mess-Spektrums, auf welcher die besagten zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) für isosbestische Wellenlängen ($\lambda_{i1}, \lambda_{i2}$) liegen und aus der Referenzfunktion (F_R) der Referenz-Spektren, auf welcher die zu den zumindest zwei Messwerte (M_{i1}, M_{i2}) korrespondierenden zumindest zwei Referenzwerte (R_{i1}, R_{i2}) liegen eine Korrekturfunktion (F_K) gebildet wird, mit welcher in einem korrigierten Mess-Spektrum eine korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) erzeugt wird, die mit der Referenzfunktion (F_R) in den Referenz-Spektren identisch ist und
 - d) dass die Sauerstoffsättigung des Blutes aus dem auf die korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) des korrigierten Mess-Spektrums umgerechneten anderen Messwert (M_a') in Relation

zu den Referenzwerten für Hämoglobin und Oxihämoglobin bei dieser Wellenlänge (λ_a) ermittelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

- 5 a) dass drei besagte spektrale Messwerte (M_{i1} , M_{i2} , M_{i3}) bei für Hämoglobin und Oxihämoglobin isosbestischen Wellenlängen (λ_{i1} , λ_{i2} , λ_{i3}) und ein anderer Messwert (M_a) bei einer Wellenlänge (λ_a), bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxihämoglobin in den Referenz-Spektren möglichst weitgehend unterscheiden, logarithmisch erfasst werden, wobei aus zwei logarithmischen Messwerten (M_{i1} , M_{i2}) für isosbestische Wellenlängen (λ_{i1} , λ_{i2}) eine lineare Hilfsfunktion (F_H) generiert wird,
- 10 b) dass in den Referenz-Spektren aus den mit den für dieselben isosbestischen Wellenlängen (λ_{i1} , λ_{i2}) des Hämoglobins und Oxihämoglobins der im Mess-Spektrum ermittelten Messwerte (M_{i1} , M_{i2}) korrespondierenden Referenzwerten (R_{i1} , R_{i2}) eine ebenfalls lineare Referenzfunktion (F_R) generiert wird,
- 15 c) dass aus der Hilfsfunktion (F_H) des Mess-Spektrums und aus der Referenzfunktion (F_R) der Referenz-Spektren eine lineare Korrekturfunktion (F_K) gebildet wird, mit welcher im korrigierten Mess-Spektrum eine ebenfalls lineare korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) erzeugt wird, die mit der linearen Referenzfunktion (F_R) in den Referenz-Spektren identisch ist,
- 20 d) dass die übrigen korrigierten spektralen Messwerte, d. h. der dritte spektrale Messwert (M_{i3}') bei für Hämoglobin und Oxihämoglobin isosbestischer Wellenlänge (λ_{i3}) und der andere Messwert (M_a') bei einer Wellenlänge (λ_a), bei welcher sich die Referenzwerte von Hämoglobin und Oxihämoglobin in den Referenz-Spektren möglichst weitgehend unterscheiden, mit einem konstanten Multiplikator beaufschlagt werden, welcher so bestimmt wird, dass der hierdurch korrigierte dritte spektrale Messwert (M_{i3}'') des korrigierten Mess-Spektrums mit dem korrespondierenden Referenzwert der Referenz-Spektren übereinstimmt und
- 25 e) dass die Sauerstoffsättigung des Blutes an dem auf die korrigierte Hilfsfunktion (F_{HK}) des korrigierten Mess-Spektrums umgerechneten anderen Messwert (M_a'') auf einer durch die Referenzwerte für Hämoglobin und Oxihämoglobin bei dieser Wellenlänge (λ_a) aufgespannten Skala von 0 bis 1 abgelesen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur zweidimensionalen Darstellung der Sauerstoffsättigung des Blutes vier monochromatische Einzelbilder der spektralen Messwerte (M_i , M_s) erzeugt werden und dass die Sauerstoffsättigung gemäß der Schritte a) bis d) für jeden Bildpunkt ermittelt wird.

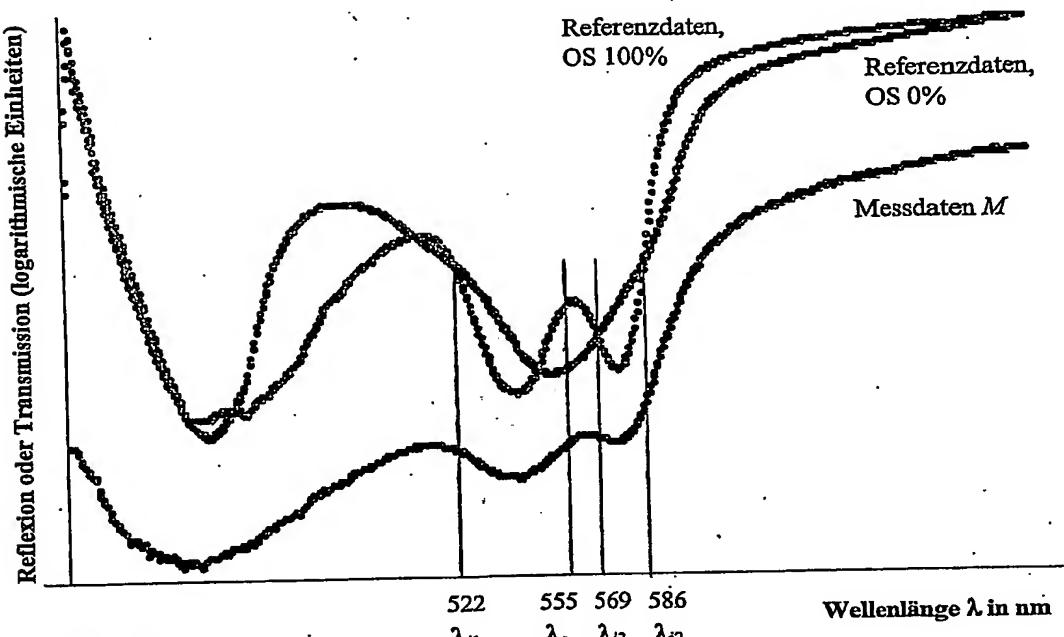


Fig. 1

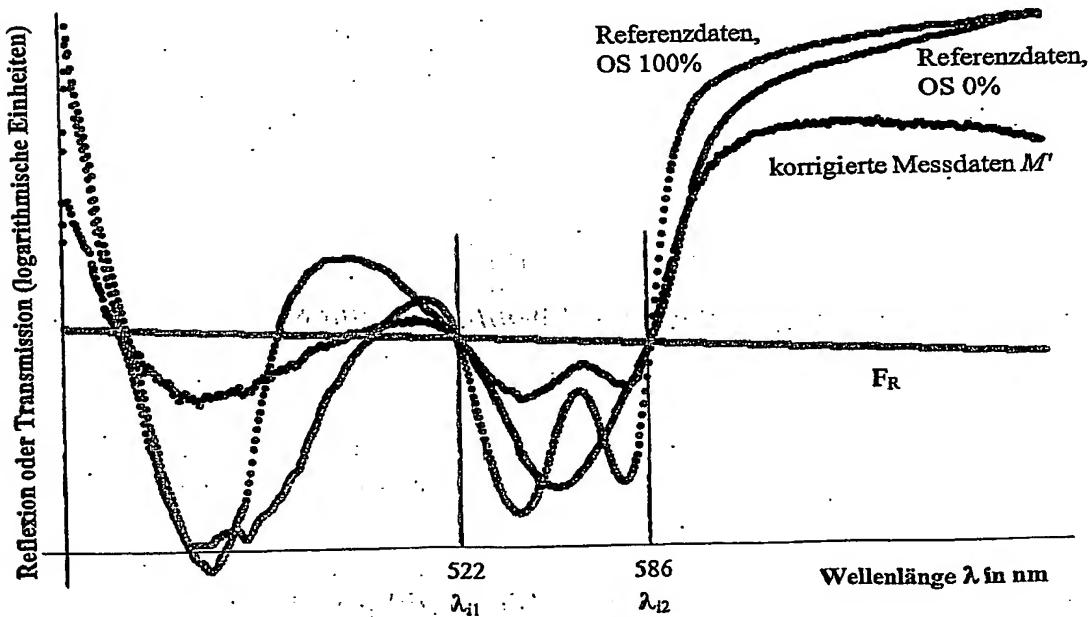


Fig. 2

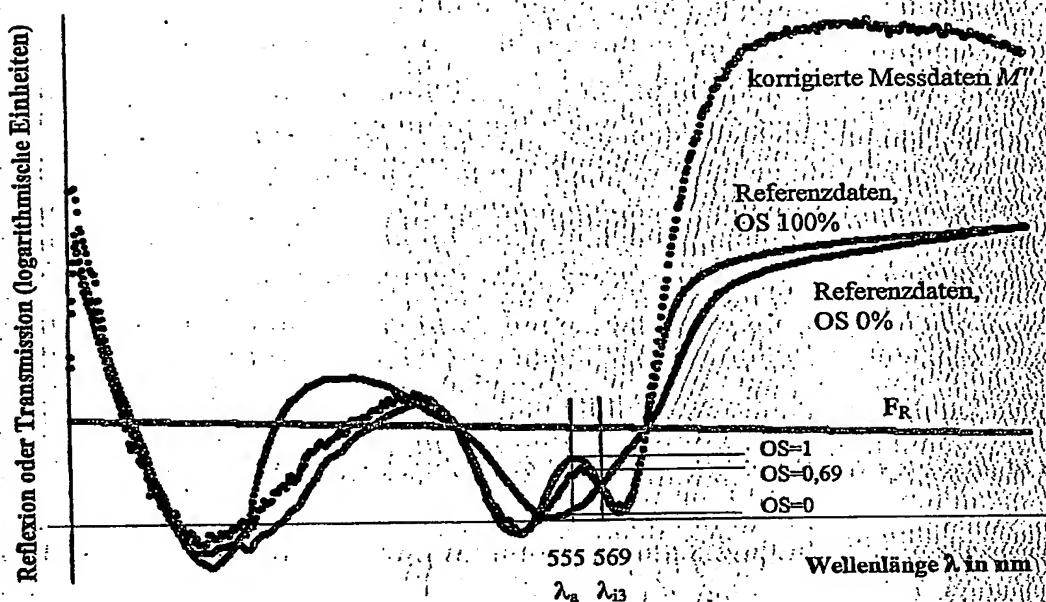


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 03/04024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/145

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | WO 00 09004 A (WHITLAND RESEARCH LIMITED ; PARKER DAWOOD (GB)) 24 February 2000 (2000-02-24) page 3, line 3-20 page 5, line 26 -page 6, line 22 figures 2A,2B ---- -/-- | 1 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

7 August 2003

Date of mailing of the International search report

22/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Völlinger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel Application No
PCT/EP 03/04024

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A | <p>DELORI F C: "NONINVASIVE TECHNIQUE FOR OXIMETRY OF BLOOD IN RETINAL VESSELS" APPLIED OPTICS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, vol. 27, no. 6, 15 March 1988 (1988-03-15), pages 1113-1125, XP002061910 ISSN: 0003-6935 cited in the application page 1113, right-hand column, last paragraph -page 1114, left-hand column, paragraph 1 page 1115, left-hand column, last paragraph -page 1116, right-hand column, paragraph 1 -----</p> | 1,3 |
| A | <p>DE 32 45 939 A (ZEISS CARL FA) 14 June 1984 (1984-06-14) cited in the application page 17, line 19 -page 18, line 5 figure 7 -----</p> | 1,3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel'l Application No
PCT/EP 03/04024

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|----------------------------|---|--|
| WO 0009004 | A 24-02-2000 | AU EP WO | 5180499 A 1104254 A2 0009004 A2 | 06-03-2000 06-06-2001 24-02-2000 |
| DE 3245939 | A 14-06-1984 | DE FR GB JP US | 3245939 A1 2537428 A1 2132852 A ,B 59115024 A 4579430 A | 14-06-1984 15-06-1984 11-07-1984 03-07-1984 01-04-1986 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04024

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 A61B5/145

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | WO 00 09004 A (WHITLAND RESEARCH LIMITED ; PARKER DAWOOD (GB)) 24. Februar 2000 (2000-02-24) Seite 3, Zeile 3-20 Seite 5, Zeile 26 -Seite 6, Zeile 22 Abbildungen 2A,2B ---- -/- | 1 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

7. August 2003

22/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Völlinger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|------------------------------|
| Internationales Aktenzeichen |
| PCT/EP 03/04024 |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | <p>DELORI F C: "NONINVASIVE TECHNIQUE FOR OXIMETRY OF BLOOD IN RETINAL VESSELS" APPLIED OPTICS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, Bd. 27, Nr. 6, 15. März 1988 (1988-03-15), Seiten 1113-1125, XP002061910 ISSN: 0003-6935 in der Anmeldung erwähnt Seite 1113, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 1114, linke Spalte, Absatz 1 Seite 1115, linke Spalte, letzter Absatz -Seite 1116, rechte Spalte, Absatz 1 ----</p> | 1,3 |
| A | <p>DE 32 45 939 A (ZEISS CARL FA) 14. Juni 1984 (1984-06-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 17, Zeile 19 -Seite 18, Zeile 5 Abbildung 7 ----</p> | 1,3 |

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| | |
|-----------------|------------------|
| Intell | Ies Aktenzeichen |
| PCT/EP 03/04024 | |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|----|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| WO 0009004 | A | 24-02-2000 | AU | 5180499 A | | 06-03-2000 |
| | | | EP | 1104254 A2 | | 06-06-2001 |
| | | | WO | 0009004 A2 | | 24-02-2000 |
| DE 3245939 | A | 14-06-1984 | DE | 3245939 A1 | | 14-06-1984 |
| | | | FR | 2537428 A1 | | 15-06-1984 |
| | | | GB | 2132852 A ,B | | 11-07-1984 |
| | | | JP | 59115024 A | | 03-07-1984 |
| | | | US | 4579430 A | | 01-04-1986 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.